

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Elektronenmikroskopische Befunde bei chronischer Virushepatitis und Lebercirrhose

Von

LOTHAR COSSEL

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Oktober 1962)

Die laufende elektronenmikroskopische Untersuchung von Leberpunktaten, die in der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. R. EMMRICH)¹ zu diagnostischen Zwecken gewonnen werden, ergab bisher eine Reihe von Befunden bei Patienten mit chronischer Virushepatitis und Lebercirrhose, die im folgenden mitgeteilt werden sollen.

Untersuchungsgut und Methode

Den hier mitgeteilten Untersuchungsergebnissen liegen Befunde zugrunde, die an vier Patienten erhoben wurden. Die klinische Diagnose lautete in Übereinstimmung mit dem lichtmikroskopischen Befund: zweimal chronische Hepatitis, einmal rezidivierende Hepatitis und einmal (wahrscheinlich posthepatitische) Lebercirrhose. Bei allen Patienten war der Bilirubinspiegel im Serum erhöht. Dreimal bestand ein Ikterus.

Das Lebergewebe wurde bei Laparoskopie durch gezielte Punktion entnommen. Sofort nach der Entnahme wurde ein Teil des Punktionszylinders innerhalb 30—90 sec mit gekühlten Instrumenten auf einer gekühlten Glasplatte in etwa 1 mm³ messende Stückchen zerteilt und in eisgekühlte 1%ige isotone, bei einem pH von 7,2 gepufferte OsO₄-Lösung nach PALADE eingelegt. Fixierungsdauer: 1 Std. Nach 15 min Wässern in Tyrodelösung, Entwässerung in steigender Acetonreihe und Einbettung in Vestopal W nach KELIENBERGER, SCHWAB und RYTER. Polymerisation im Brutschrank bei 60° C. Zur Anfertigung ultradünner Schnitte dienten die Ultramikrotome nach v. ARDENNE und WESTMEYER des VEB Freiburger Präzisionsmechanik, Freiberg/Sa. und NIKLOWITZ der Firma C. Jakob, Leipzig. Die Präparate wurden untersucht im elektrostatischen 50 kV-Elektronenmikroskop D 2 vom VEB Carl Zeiss, Jena, der elektronenmikroskopischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Leipzig.

Befunde

Bei der lichtmikroskopischen Vergleichsuntersuchung wurden die für die chronische Virushepatitis charakteristischen *herdförmigen Nekrosen* gefunden, die durch den Verlust einzelner oder mehrerer nebeneinanderliegender Leberepithelzellen mit umschriebener Ansammlung von Histiocyten und Proliferation von Endothelzellen gekennzeichnet sind. Lichtmikroskopisch waren in diesen Bereichen keine Fragmente der zugrunde gegangenen Leberepithelien sichtbar. Elektronenmikroskopische Befunde aus dem Gebiet solcher herdförmiger Nekrosen sind in den Abb. 1 und 2 dargestellt. Die regelrechte Anordnung der Leberepithelzellen und Endothelzellen ist aufgehoben. Die in Auflösung begriffenen

¹ Dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig, Herrn Prof. Dr. med. R. EMMRICH, und dem Oberarzt, Herrn Doz. Dr. med. H. PETZOLD, danke ich für die Überlassung des Untersuchungsgutes und klinischer Untersuchungsergebnisse.

Leberepithelien liegen unmittelbar neben erhaltenen Parenchymzellen (Abb. 1) und sind von histiocytären Rundzellen durchsetzt (Abb. 1). Zwischen den verschiedenartig geformten Anschnitten der proliferierten Endothelzellen, Histiocy-

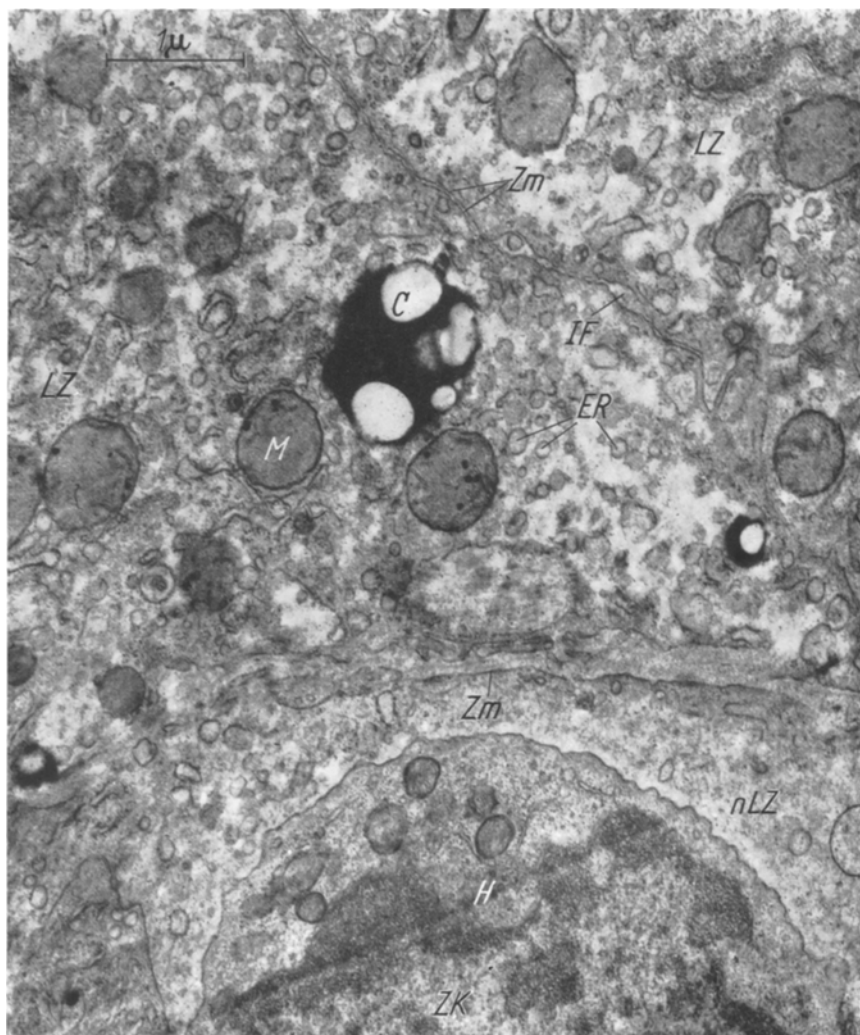


Abb. 1. Anteile von drei nebeneinanderliegenden Leberepithelzellen im Bereich einer herdförmigen Nekrose bei chronischer Virushepatitis. — In der oberen Bildhälfte zwei erhaltene Leberzellen (LZ), unten im Bild eine in Auflösung begriffene Leberzelle (nLZ) mit herdförmig undeutlicher Zellmembran (Zm) und gering verdichteter cytoplasmatischer Grundsubstanz, in der ein Histiocyt (H) liegt. — IF Interzellularfuge zwischen den Leberepithelien. M Mitochondrien. ER endoplasmatisches Reticulum. C Cytosome. ZK Zellkern des Histiocyten. 18250:1

cyten und Plasmazellen liegen unregelmäßig verteilt die Reste der zugrunde gegangenen Leberepithelien: Amorphe bis feingranuläre, wechselnd elektronendichte cytoplasmatische Grundsubstanz, Ribonucleoproteidgranula (RNPr-Granula), Mitochondrien, Fragmente des endoplasmatischen Reticulums und Gallebestandteile (Abb. 2). Zwischen diesen Zellen und Zelltrümmern finden sich

Anschnitte von Bündeln unterschiedlich elektronendichter Elementarfibrillen (Abb. 2). Trümmer von Leberepithelien liegen außerdem in den Sinusoiden, Disseschen Räumen und zwischen erhaltenen Parenchymzellen. Die isolierten Zellbestandteile der zugrunde gegangenen Leberepithelzellen sind, abgesehen von

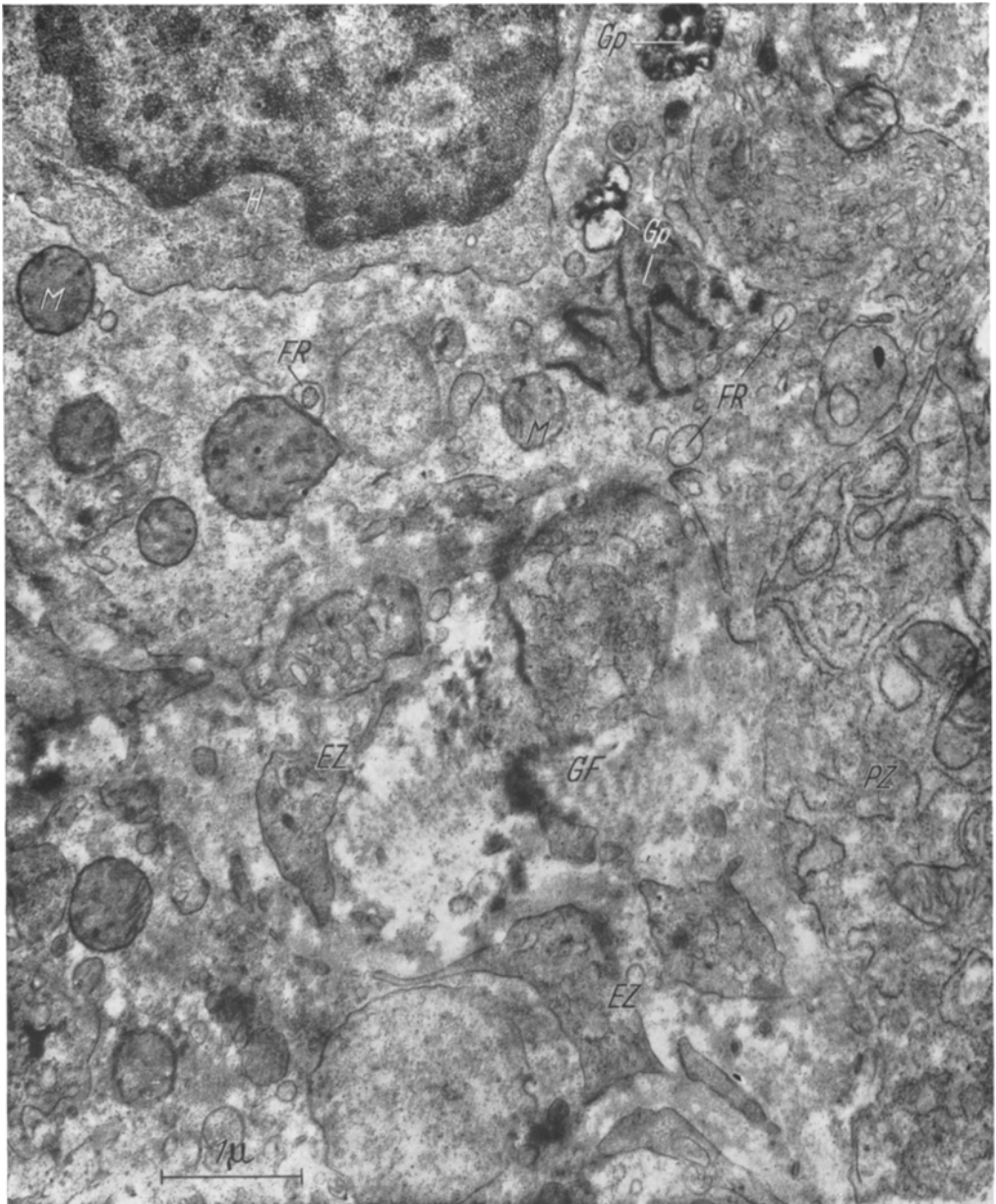


Abb. 2. Ausschnitt aus dem Bereich einer herdförmigen Nekrose bei chronischer Virushepatitis. — Amorphe bis feingranuläre Grundsubstanz, RNPr-Granula, Mitochondrien (*M*) und Fragmente des endoplasmatischen Reticulums (*FR*) einer zugrunde gegangenen Leberepithelzelle sowie ausgefüllte Gallebestandteile (*Gp*) liegen zwischen Anschnitten von Histiocyten (*H*), Plasmazellen (*PZ*), Endothelzellen (*EZ*) und Elementarfibrillen von Gitterfasern (*GF*). 18250:1 (auf 19/20 verkleinert)

einer mäßigen vacuolären Erweiterung der Bruchstücke des endoplasmatischen Reticulums und einer geringen Zunahme der Elektronendichte der cytoplasmatischen Grundsubstanz, auffallend wenig verändert (Abb. 2). Derartige Auflösungen

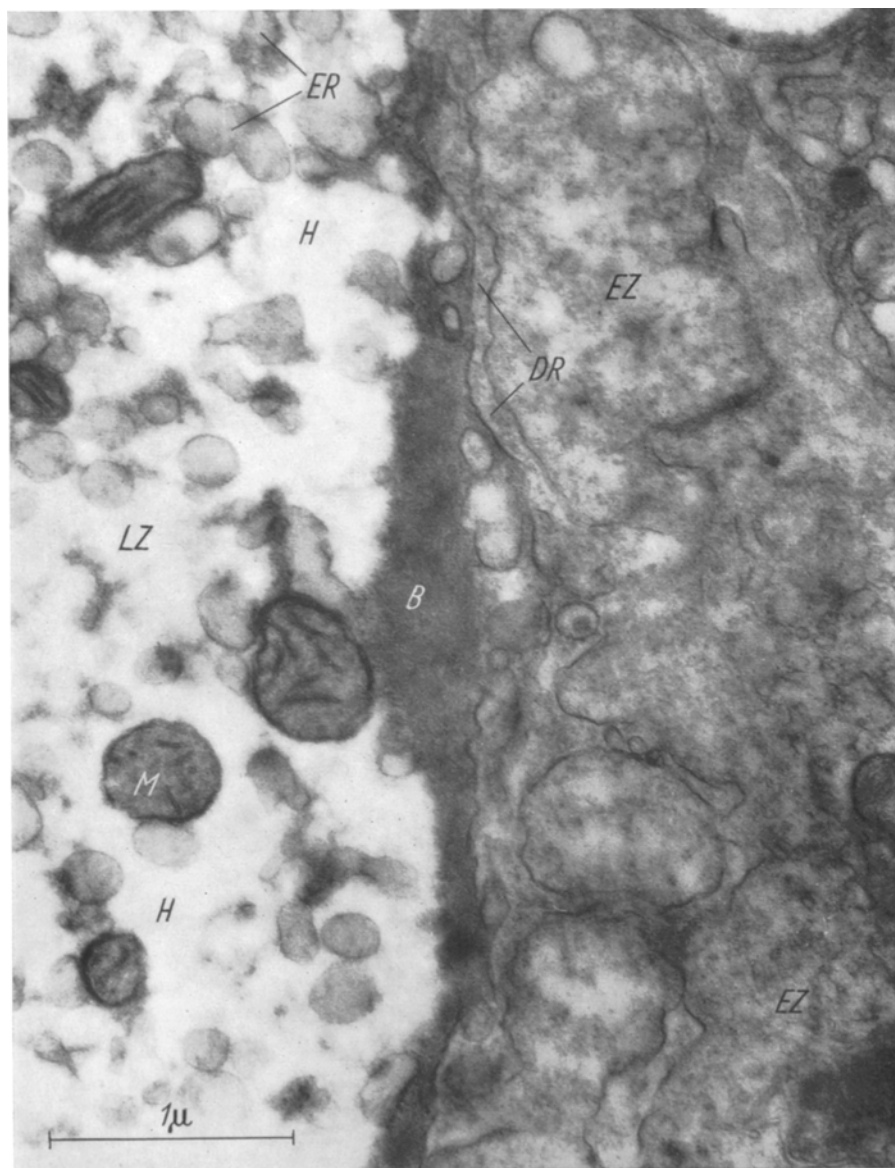


Abb. 3. Teil der Wand eines Sinusoids in der Leber bei chronischer Virushepatitis. — Rechts im Bild Anschnitte von Endothelzellen (EZ) mit herdförmig aufgehellter cytoplasmatischer Grundsubstanz, links der periphere Teil einer Leberepithelzelle (LZ) mit überwiegend elektronenoptisch leerer cytoplasmatischer Grundsubstanz (H). Zwischen der endothelialen Sinusoidbegrenzung und der Leberzelle liegt ein schmaler mit amorpher Substanz gefüllter Dissescher Raum (DR). Entlang der den Disseschen Raum begrenzenden Zellmembran ist die cytoplasmatische Grundsubstanz der Leberepithelzelle in einer bandartigen Zone (B) sehr elektronendicht. Mikrovilli sind von der Leberzelle nicht ausgebildet. — M Mitochondrien. ER Anschnitte des agranulären endoplasmatischen Reticulums, die mäßig elektronendichte Substanz enthalten. 32500:1

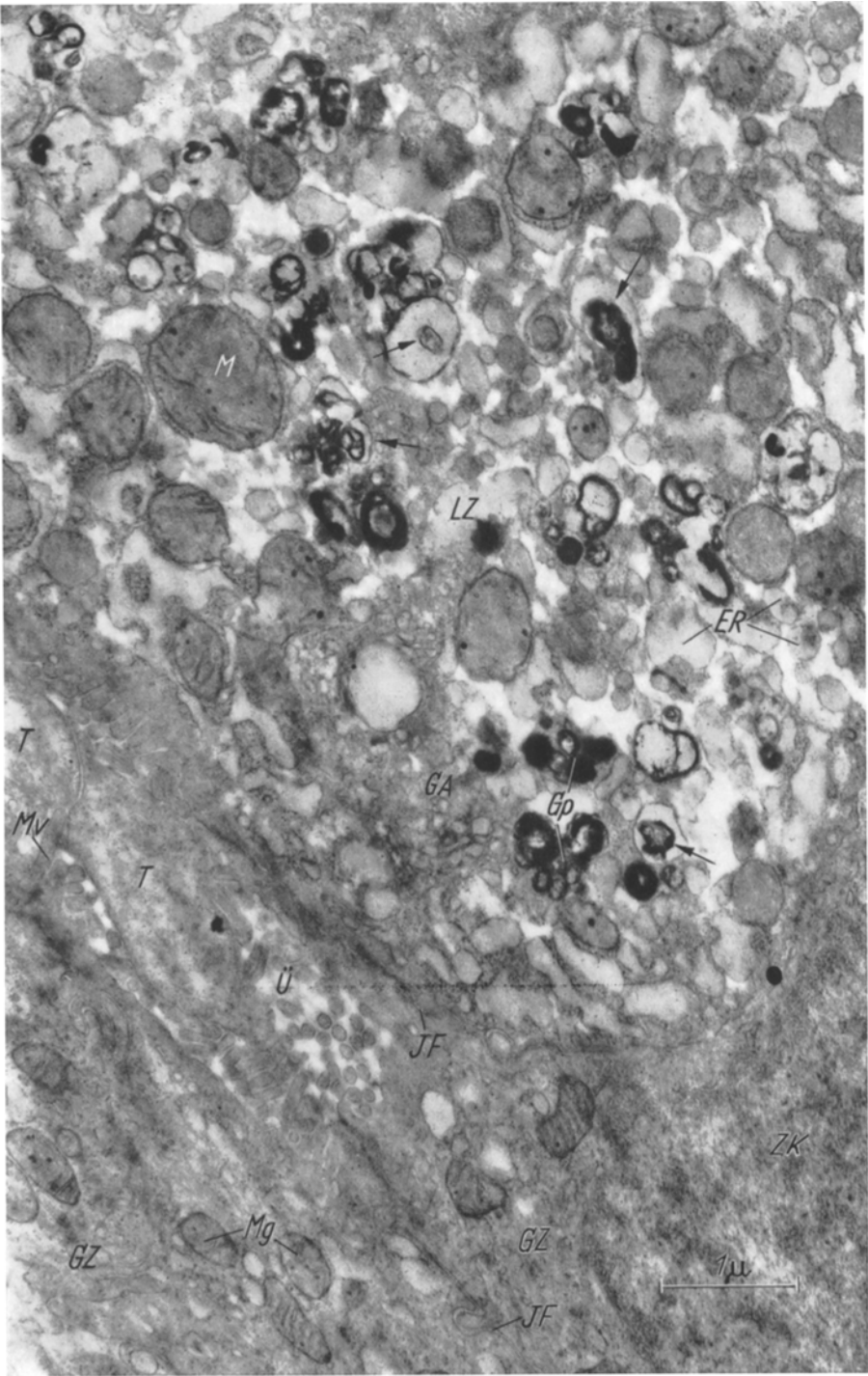


Abb. 4 (Unterschrift s. S. 359)

von Leberepithelzellen wurden bei dem Patienten mit Lebercirrhose beobachtet, ohne daß lichtmikroskopisch ein Anhalt für frische Parenchymzelluntergänge gefunden werden konnte.

Entsprechend den im Schrifttum vorliegenden lichtoptischen Untersuchungsergebnissen bei chronischer Virushepatitis und Leberzirrhose zeigte die *Masse der Parenchymzellen* auch in den hier untersuchten Fällen außer herdförmiger intracellulärer Ablagerung von Gallepigment keine wesentlichen Veränderungen im Lichtmikroskop. Auch elektronenoptisch konnten, von den Gallepigmentablagerungen abgesehen, grobe Abweichungen von Befunden an Epithelzellen normaler Lebern nicht erhoben werden.

Die *Leberzellkerne* sind überwiegend gleichmäßig elektronendicht und glattkonturiert. Daneben wurden in wechselnder Menge Zellkerne mit stärker gezacktem Rand und unterschiedlich ausgedehnten Aufhellungen der Kernsubstanz, wechselnd ausgebildeter elektronendichter Schale (Vermehrung der Nucleotide an der Kernmembran) und großen, zum Teil randständigen Nucleoli beobachtet. Bei dem Patienten mit Lebercirrhose fanden sich elektronenmikroskopisch außerdem Leberepithelzellen mit stärker deformierten elektronendichten Kernanschnitten. Die *cytoplasmatische Grundsubstanz* ist in den meisten Leberepithelzellen wenig elektronendicht oder elektronenoptisch leer (Abb. 3, 4, 6, 7). Dies entspricht einem reichlichen Glykogengehalt dieser Zellen. Durch Nachkontrastierung mittels der Methode von WATSON (1958) konnte die Anwesenheit von Glykogen in den hellen Cytoplasmabezirken nichtkontrastierter Schnitte bestätigt werden. Wie bei vorangegangenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Leberpunkaten bei akuter Virushepatitis (COSSEL 1959) wurde in den Leberepithelzellen wechselnd häufig in unterschiedlicher Ausdehnung eine bandartige Verdichtung der cytoplasmatischen Grundsubstanz entlang der die Disseschen Räume begrenzenden Zellmembranen gefunden (Abb. 3). Die Ausbildung dieses Befundes scheint in Abhängigkeit von der Stärke des vorliegenden Ikterus bzw. der Serumbilirubinerrhöhung zu erfolgen. RNPr-Granula kommen in wechselnder Menge sowohl frei im Grundplasma als auch an den endoplasmatischen Membranen vor.

Das *endoplasmatische Reticulum* ist in den meisten Leberepithelzellen stark ausgebildet. Dies betrifft in erster Linie endoplasmatische Räume mit glatten, agranulären Membranen (Abb. 1, 4, 6), doch ist in vielen Fällen auch endoplasmatisches Reticulum mit von RNPr-Granula besetzten Membranen in der für das Ergastoplasma charakteristischen parallellamellären Anordnung der intracytoplasmatischen Räume vorhanden. Die Räume des endoplasmatischen Reticulums sind überwiegend erweitert. Die Erweiterung ist von Zelle zu Zelle unterschiedlich ausgeprägt. Sie erreicht aber nur relativ selten stärkere

Abb. 4. Übergangsstelle (*Ü*) eines Gallenkanälchens in einen septalen Gallengang (Cholangiole) bei chronischer Virushepatitis. — In das Lumen der Übergangsstelle hinein ragen zahlreiche, unterschiedlich angeschnittene Mikrovilli (*Mv*) und zwei größere plumpe trabeculäre Cytoplasmafortsätze (*T*) der begrenzenden Leberepithel- (*LZ*) und Gallengangszellen (*GZ*). *IF* Intercellularfuge. *ZK* Zellkern. *Mg* Mitochondrien der Gallengangsepithelien. — Die Leberepithelzelle enthält reichlich Gallepigmentablagerungen (*Gp*). Die Pfeile zeigen auf Stellen, wo die Lokalisation dieser Ablagerungen in den erweiterten Räumen des endoplasmatischen Reticulums (*ER*) deutlich zu sehen ist. Die Räume des stark ausgebildeten endoplasmatischen Reticulums enthalten amorphe, wenig elektronendichte Substanz. Die glykogenreiche cytoplasmatische Grundsubstanz ist dagegen überwiegend elektronenoptisch leer. *GA* Golgi-Feld und *M* Mitochondrien der Leberzelle. 18250:1

Ausmaße, so daß das elektronenoptische Äquivalentbild der hydropischen Degeneration (hochgradige Vacuolisierung des endoplasmatischen Reticulums [Ballonisierung der Zellen]) resultiert. Eine stärkere Erweiterung des reichlich ausgebildeten endoplasmatischen Reticulums wurde besonders in den Leber-epithelzellen gesehen, in denen viel Gallepigment abgelagert ist (Abb. 4). Die intracytoplasmatischen Räume weisen überwiegend einen amorphen, mäßig elektronendichten Inhalt auf (Abb. 3, 4, 7). Das endoplasmatische Reticulum erscheint daher gegenüber dem glykogenreichen hellen Hyaloplasma dunkler. Gleichartig aussehende Substanz findet sich in den Disseschen und interparenchymatösen Räumen bzw. Gallenkanälchen (Abb. 3, 7). Daneben sind die endoplasmatischen Räume auch elektronenoptisch leer. Je nach Stärke des Ikterus bzw. der Serumbilirubinerhöhung wurden in den Leberepithelzellen in wechselnder Menge und Ausdehnung *Gallepigmentablagerungen* in Form unregelmäßig, mitunter zirkulär angeordneter, osmiophiler, bandartiger Strukturen beobachtet (Abb. 4—6). Entsprechende Befunde sind in der menschlichen Leber erstmalig von IZARD (1960) und von ESSNER und NOVIKOFF (1960) bei Verschlußikterus erhoben und auf Grund lichtmikroskopischer Vergleichsbeobachtungen als Gallepigment bzw. Gallethromben identifiziert worden. Wie aus unseren Befunden hervorgeht, erfolgt die intracelluläre Ablagerung bzw. Ausfällung dieser Gallebestandteile ursprünglich in den Räumen des endoplasmatischen Reticulums (Abb. 4, 5). Weiter fanden sich diese Gallebestandteile in den Gallenkanälchen (Abb. 6) und im Bereich zugrunde gehender Leberepithelzellen (Abb. 2).

Die *Golgi-Felder* in den Leberepithelzellen zeigten keine auffallenden Veränderungen (Abb. 4).

Die *Mitochondrien* sind in einzelnen Leberzellanschnitten sehr zahlreich. Sie sind stets unverändert (Abb. 3—6). Das elektronenoptische Äquivalentbild der trüben Schwellung (Vermehrung und Schwellung der Mitochondrien) wurde nicht beobachtet.

Lipofuscin und *Fettablagerungen* kommen herdförmig in der cytoplasmatischen Grundsubstanz der Leberepithelzellen in wechselnder Menge vor. An weiteren *Cytosomen* und den sog. *Mikrobodies* ließen sich bisher keine quantitativen und qualitativen Besonderheiten nachweisen.

Virusartige Körper wurden nicht beobachtet. *Mikrovilli* sind an vielen Leberepithelzellen sowohl im Bereich der Disseschen als auch der interparenchymatösen Räume (Gallenkanälchen) nicht oder nur sehr spärlich ausgebildet (Abb. 3, 7). Besonders kommt dies dort zur Beobachtung, wo die cytoplasmatische Grundsubstanz entlang der Zellmembran in eine bandartige elektronendichte Zone umgewandelt ist (Abb. 3). An anderen Stellen wiederum sind die Mikrovilli in den Disseschen Räumen und Gallenkanälchen sehr zahlreich. In die Gallenkanälchen und Disseschen Räume hineinragend wurden mehrfach größere, plumpe, trabeculäre Cytoplasmaausstülpungen der Leberepithelzellen (stark vergrößerte „ödematöse“ Mikrovilli) beobachtet (Abb. 7). Anschnittsbedingt können diese Gebilde auch frei in diesen Räumen gefunden werden (Abb. 7). Sie enthalten meist stark aufgehellte, gering elektronendichte cytoplasmatische Grundsubstanz, zuweilen RNPr-Granula und erweiterte Anschnitte des endoplasmatischen Reticulums (Abb. 7).

Die *Dissessen* und *interparenchymatösen Räume* bzw. *Gallenkanälchen* sind zum Teil sehr weit (Abb. 7) und können amorphe, mäßig elektronendichte Substanz sowie Zelltrümmer und Gallepigment enthalten. Eine generelle Erweiterung der Gallenkanälchen liegt jedoch nicht vor. Eher sind diese an anderen Stellen wiederum sehr eng. Eine Zunahme von Verbindungen zwischen Dissessen

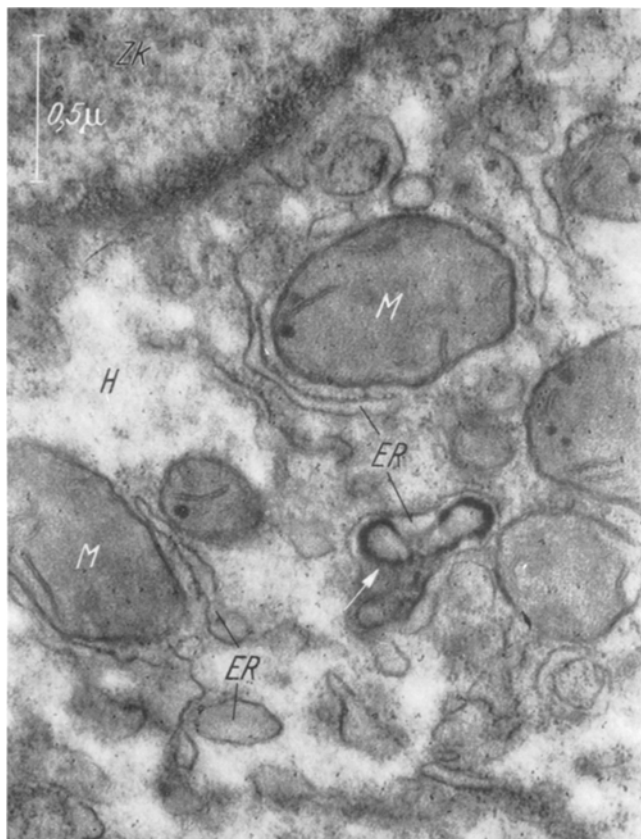


Abb. 5. Ausschnitt aus einer Leberepithelzelle bei chronischer Virushepatitis. — ZK Anteil des Zellkerns. M Mitochondrien. H glykogenreiche cytoplasmatische Grundsubstanz. ER endoplasmatisches Reticulum. Der Pfeil zeigt auf eine Ausfällung von Gallepigment in einem erweiterten Raumanschnitt des endoplasmatischen Reticulums. 39000:1

Räumen und Gallenkanälchen (ROUILLER 1956, COSSEL 1960), deren Nachweis äußerst schwierig und problematisch ist (COSSEL 1962 b), wurde nicht festgestellt, wohl aber scheinen diese Kommunikationsstellen stellenweise gleichfalls erweitert zu sein.

An den *Übergängen* der *intralobulären Gallenkanälchen* in die *septalen Gallengänge* (Zwischenstücke, Schaltstücke, Heringsche Passagen oder Cholangiolen) wurden ebenfalls trabeculäre Cytoplasmaausstülpungen (stark vergrößerte Mikrovilli) der begrenzenden Zellen gesehen, die das Lumen der Kanälchen erheblich einengen oder verlegen können (Abb. 4). An diesen Übergangsstellen sind sehr viele Mikrovilli ausgebildet. Die aneinandergrenzenden Leberepithel- und Gallengangszellen liegen unmittelbar nebeneinander (Abb. 4).

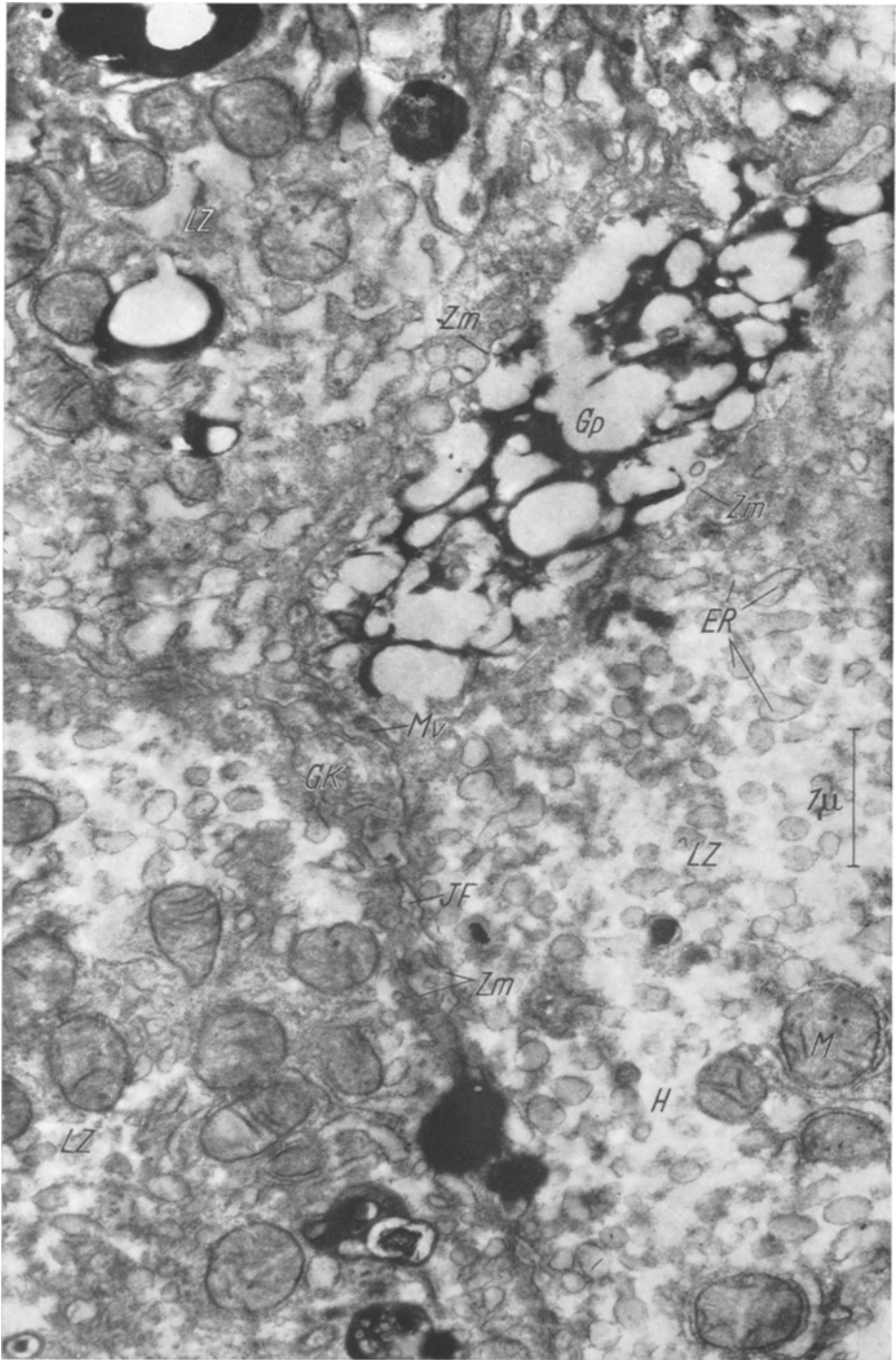


Abb. 6. Ausfällung von Gallebestandteilen („Gallethromben“, *Gp*) in einem erweiterten Gallenkanälchen (interparenchymatöser Raum, *GK*) bei chronischer Virushepatitis. — *LZ* Anteile von drei nebeneinanderliegenden Leberepithelien. *Zm* Zellmembranen. *JF* Interzellularfuge. *Mv* Mikrovilli des Gallenkanälchens. *ER* stark ausgebildetes endoplasmatisches Reticulum. *M* Mitochondrien. *H* elektronenoptisch leere cytoplasmatische Grundsubstanz. 18250:1

Die Anschnitte der *Endothelzellen* (Abb. 2, 3) sind oft verbreitert und weisen vermehrt unterschiedlich geformte Cytoplasmafortsätze auf. Sie enthalten reichlich endoplasmatisches Reticulum, RNPr-Granula und teilweise viele, unter-

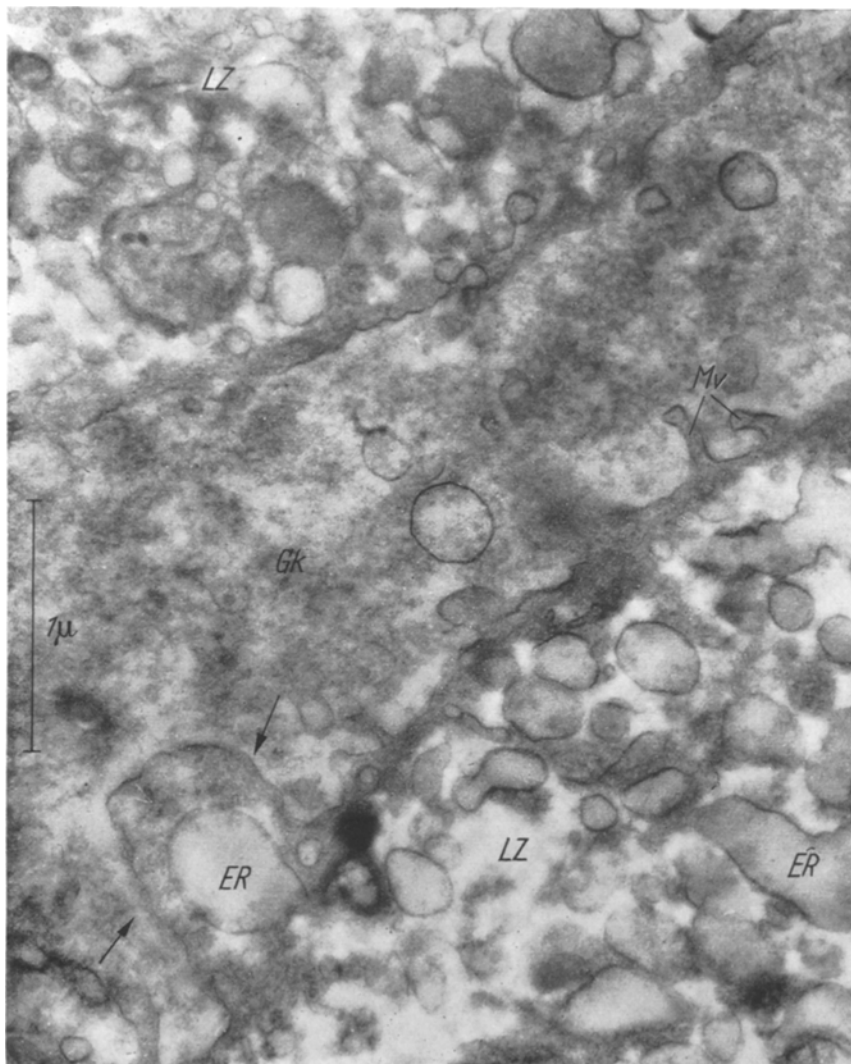


Abb. 7. Erweitertes, mit amorpher bzw. feingranulärer Substanz gefülltes Gallenkanälchen (interparenchymatöser Raum, GK) bei chronischer Virushepatitis. Mikrovilli (Mv) sind nur spärlich ausgebildet. Die Pfeile zeigen auf einen trabeculären Cytoplasmafortsatz einer Leberepithelzelle (LZ). ER teilweise erweitertes endoplasmatisches Reticulum mit amorphem, wenig elektronendichtem Inhalt.
32 500:1

schiedlich strukturierte Cytosome. Häufig ist das endotheliale Cytoplasma in wechselnd ausgedehnten Bezirken aufgeheilt und herdförmig elektronenoptisch leer (Abb. 3). Mehrfach enthielten die Endothelzellen phagocytierte Organellen zugrunde gegangener Leberepithelien sowie Gallepigment.

Diskussion

Das Fehlen gröberer Veränderungen an den Organellen sowie Cytoplasmfragmenten zugrunde gegangener Leberepithelzellen (Abb. 1, 2) und submikroskopischer Anzeichen einer schwereren Schädigung der erhaltenen Leberepithelien läßt vermuten, daß der Untergang der Zellen im Bereich der für die chronische Virushepatitis typischen herdförmigen Nekrosen und bei Lebercirrhose relativ schnell und durch Verlust der regelrechten Anordnung und des Zusammenhaltes der cellulären Strukturelemente — also in Form einer Auflösung der Zelle (Abb. 1, 2) — erfolgt. Derartige elektronenmikroskopisch sichtbare Auflösungserscheinungen von Leberepithelzellen mit zunächst herdförmigem Verlust der Zellmembran und Austritt von Cytoplasmabestandteilen in extracelluläre Räume habe ich auch bei der akuten Virushepatitis an Leberepithelien, die virusartige Körper enthielten, beobachtet (COSSEL 1959). Möglicherweise handelt es sich bei diesen Befunden um den Ausdruck eines allgemein gültigen Vorganges beim rasch eintretenden (akuten) Zelltod. Die die Zellen offenbar rasch und nachhaltig treffende Noxe führt über einen schnellen Zusammenbruch des zur Aufrechterhaltung der Zellstruktur notwendigen Energiestoffwechsels zur Desintegration der Zellbestandteile und damit zur Auflösung (Lysis) der Zelle, bevor sich die Schädigung an den einzelnen Organellen durch submikroskopisch sichtbare Veränderungen ausgewirkt hat. Offensichtlich ist der Nachweis des rasch eingetretenen Zelltodes durch morphologische Veränderungen an den Zellbestandteilen auf submikroskopischer Ebene genauso problematisch wie die Feststellung des Zelltodes im Lichtmikroskop. Das Fehlen schwerer elektronenmikroskopisch sichtbarer Veränderungen an den Zellorganellen und submikroskopischen Strukturelementen gestattet auch keine Aussage über den möglichen ersten Angriffspunkt der die Leberepithelzelle treffenden Schädigung. Allenfalls kann man sagen, daß die Befunde am endoplasmatischen Reticulum wie vermehrte Ausbildung, Überfüllung und Erweiterung der endoplasmatischen Räume (Abb. 1, 4, 6) mit Ausfällung von Gallebestandteilen (Abb. 4—6) für eine Störung des zur Aufrechterhaltung des Zellstoffwechsels notwendigen intracellulären Stofftransportes sprechen. Die Beobachtung, daß bei dem Fall mit Lebercirrhose die beschriebene Form des Unterganges von Leberepithelzellen auch ohne den lichtmikroskopischen Befund herdförmiger Nekrosen vorkommt, zeigt, daß Untergänge von Leberepithelien vorliegen können, ohne lichtmikroskopisch erfaßt zu werden. Beachtenswert ist, daß bei dem betreffenden Patienten die Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (SGPT) im Serum mit 110 E/ml erhöht war, was den Wert dieser Untersuchungsmethode zur Feststellung frischer Leberzellnekrosen unterstreicht.

Die an den meisten Leberepithelzellen erhobenen Befunde sind Ausdruck einer unspezifischen Stoffwechselsteigerung, die auf Grund unserer bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Lebergewebe nichtleberkranker Patienten gemachten Erfahrungen auch im Rahmen des physiologischen Stoffwechselgeschehens vorkommen kann. Sie ist allenfalls durch ihre Häufigkeit und Ausdehnung als Ausdruck eines pathologischen Geschehens in der Leber zu werten.

Der Befund einer bandartigen Verdichtung der cytoplasmatischen Grundsubstanz in den Leberepithelzellen entlang der den Disseschen Raum begrenzenden Zellmembranen (Abb. 3) wurde von mir auch bei der akuten Virushepatitis gefunden und mit dem vorliegenden Ikterus in Verbindung gebracht (COSSEL 1959).

Die Lokalisation von Gallepigmentablagerungen im endoplasmatischen Reticulum der Leberepithelzellen (Abb. 4, 5) kann einmal als Ausdruck einer Störung der Gallesekretion und zum anderen als das Ergebnis einer abnormen Resorption von Gallebestandteilen erklärt werden. Da die Bildung von Bilirubin in der Leberepithelzelle nicht bewiesen und der Transport dieses Pigments durch die Leberzelle hindurch gerade durch elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse in Frage gestellt ist (ROUILLER 1956; COSSEL 1960, 1962b), gewinnt die Entstehungsmöglichkeit dieser Ablagerungen durch Resorption (vgl. PAVEL 1949) an Wahrscheinlichkeit. Für eine Störung des Stoffaustausches zwischen Leberepithelzellen und dem Inhalt der Disseschen sowie der interparenchymatösen Räume (Gallenkanälchen) sprechen auch die dargestellten Befunde an den diese Räume umgrenzenden peripheren Cytoplasmabezirken und den Mikrovilli der Leberzellen (Abb. 3, 4, 7). Die Ablagerung von Gallepigment im endoplasmatischen Reticulum der Leberepithelzellen (Abb. 4, 5) und in den Gallenkanälchen (Abb. 6), die Ausbildung großer, das Lumen teilweise einengender bzw. verlegender Cytoplasmafortsätze von den begrenzenden Zellen der Gallenknälchen (Abb. 7) und deren Übergangsstellen in die Cholangiolen (Abb. 4) sowie die Ausbildung einer bandartigen Verdichtung der cytoplasmatischen Grundsubstanz entlang der die Disseschen Räume begrenzenden Zellmembranen der Leberepithelien (Abb. 3) sind Befunde, die mit dem vorhandenen Ikterus bzw. mit der Bilirubinerhöhung im Serum in Zusammenhang gebracht werden können. Eine Deutung und Auswertung dieser Befunde zur Aufklärung der Entstehungsweise des parenchymatösen Ikterus ist jedoch bis zur endgültigen Klärung der gegenseitigen Beziehungen von Disseschen Räumen und Gallenkanälchen in der gesunden Leber (COSSEL 1962b) und der davon abhängigen Erkenntnis des physiologischen Ablaufes der Gallebildung nicht möglich. Große Cytoplasmafortsätze in den Gallengängen sind als Bläschen (bleb) von SCHAFFNER und POPPER (1961) bei aktiver postnekrotischer Cirrhose, schwerer subakuter Hepatitis und Cholangitis sowie bei Ratten nach Aramitgabe und von STEINER und CARRUTHERS (1961, 1962) bei Ratten und Kaninchen nach Unterbindung des Ductus choledochus und bei Ratten nach subcutaner Tetrachlorkohlenstoffinjektion beobachtet worden. Sie wurden neuerdings auch von KETTLER und DAVID (1962) in gewucherten Gallengängen bei experimenteller partieller Pfortaderstauung und von DAVID (1962) im cholangiocellulären Carcinom bei Ratten gefunden, ohne daß ein Ikterus vorlag. Entsprechende Befunde an den Leberepithelzellen im Bereich der Gallenkanälchen (Abb. 7) sind von uns auch in Lebern stoffwechselkompensierter Diabetiker erhoben worden (COSSEL 1960).

Zu beachten ist, daß die Übergangsstellen der intralobulären Gallenkanälchen in die septalen Gallengänge oder Cholangiolen, die als „Achillesferse“ des ableitenden Gallengangssystems (ASCHOFF) Sitz folgenschwerer, für die Pathogenese des Ikterus wichtiger pathologischer Prozesse sein sollen (vgl. BÜCHNER 1953, KETTLER 1958), bis auf die beschriebenen, in das Lumen hineinragenden Cytoplasmafortsätze (Abb. 4) elektronenmikroskopisch keine pathologischen Veränderungen aufweisen (vgl. COSSEL 1962b).

Ob die protrahiert verlaufenden morphologischen Veränderungen bei der chronischen Virushepatitis Folge einer anhaltenden Virusinfektion sind, ist bisher nicht geklärt (POPPER u. SCHAFFNER 1961). Das Fehlen virusartiger Körper in den

Leberepithelzellen bei den hier untersuchten Fällen spricht zunächst gegen eine solche Annahme.

Zusammenfassung

Der Untergang von Leberepithelzellen erfolgt in Form einer schnell verlaufenden Auflösung, ohne daß die einzelnen Organellen und submikroskopischen Strukturelemente der Zelle gröbere Veränderungen aufweisen. Derartige Zelluntergänge sind lichtmikroskopisch nicht immer erfaßbar, dürften jedoch durch eine Erhöhung der Transaminasen im Serum angezeigt werden. Die meisten Leberepithelzellen weisen die elektronenmikroskopischen Befunde einer gesteigerten Stoffwechselaktivität auf (starke Ausbildung der unterschiedlich erweiterten Räume des endoplasmatischen Reticulums). Die Ablagerung von Gallenpigment erfolgt in den Leberepithelien zunächst im endoplasmatischen Reticulum und weiter in den Disseschen und interparenchymatösen Räumen (Gallenkanälchen) sowie in den Endothelzellen. Wie bei der akuten ist auch bei der chronischen Virushepatitis stellenweise eine bandartige Verdichtung der cytoplasmatischen Grundsubstanz entlang den die Disseschen Räume begrenzenden Zellmembranen der Leberepithelzellen zu beobachten. In den Gallenkanälchen und im Anfangsteil der septalen Gallengänge (Cholangiolen) kommen „vergrößerte Mikrovilli“ vor. Virusartige Körper wurden nicht gefunden.

Electron-microscopic Findings in Chronic Viral Hepatitis and Cirrhosis of the Liver

Summary

The destruction of the liver epithelial cells occurs as a rapidly progressing dissolution, without the individual organelles and submicroscopic structures of the cell showing coarse changes. This type of cell death is not always evident light-microscopically; however, it may manifest itself by an increase in the serum transaminases. Most of the liver epithelial cells electron-microscopically show an increased metabolic activity (intense development of the polymorphic spaces of the endoplasmic reticulum). Bile pigment is initially deposited in the endoplasmic reticulum of the liver epithelial cells, then in the space of Dissé and in the interparenchymatous space (bile canaliculi), as well as in the endothelial cells. In both the acute and chronic viral hepatitis a band-like thickening of the cytoplasmic ground substance may be observed in places along the cell membranes of the liver epithelium bordering the space of Dissé. In the bile canaliculi and in the initial part of the septal bile ducts (cholangioles) "enlarged microvilli" appear. Virus-like bodies are not found.

Literatur

- ASCHOFF, L.: Zit. nach KETTLER.
 BÜCHNER, F.: Die Pathologie der unkomplizierten reversiblen Virushepatitis. Schweiz. Z. Path. **16**, 322—334 (1953).
 COSSEL, L.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Lebersinusoiden bei Virushepatitis. Klin. Wschr. **37**, 1263—1278 (1959).
 — Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Ultrastruktur der menschlichen Leber. Habil.-Schr. Leipzig 1960.
 — Elektronenmikroskopische Befunde am Übergang der intralobulären Gallenkanälchen in die Gallengänge. Virchows Arch. path. Anat. **335**, 647—653 (1962a).

- COSSEL, L., Über den submikroskopischen Zusammenhang der interzellulären Räume und Sinusoide in der Leber. *Z. Zellforsch.* **58**, 100—117 (1962b).
- DAVID, H.: Submikroskopische Befunde am cholangiocellulären Carcinom der Rattenleber. Vortr. gehalten auf der 2. Arbeitstag der Arbeitsgemeinschaft Morphologie in der DDR am 13. und 14. 9. 1962
- ESSNER, E., and A. B. NOVIKOFF: Human hepatocellular pigments and lysosomes. I. Ultrastruct. Res. **3**, 374—391 (1960).
- IZARD, J.: Étude en microscopie électronique de l'hépatocyte humain normal et pathologique. Toulouse 1960.
- KETTLER, L. H.: Die Leber. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, hrsg. von M. STAEMMLER, Bd. 2/2. Berlin 1958.
- , u. H. DAVID: Elektronenmikroskopische Leberbefunde bei experimenteller partieller Pfortaderstauung. Vortr. gehalten auf der 2. Arbeitstgg der Arbeitsgemeinschaft Morphologie in der DDR am 13. und 14. 9. 1962.
- PAVEL, I.: Les ictères. Paris 1949.
- ROUILLER, C.: Les canalicules biliaires. *Acta anat. (Basel)* **26**, 94 (1956).
- SCHAFFNER, F., and H. POPPER: Electron microscopic studies of normal and proliferated bile ductules. *Amer. J. Path.* **38**, 393—410 (1961).
- STEINER, J. W., and J. S. CARRUTHERS: Studies on the fine structure of proliferated bile ductules: II. Changes of the ductule-connective tissue envelope relationship. *Canad. med. Ass. J.* **85**, 1275—1287 (1961).
- — Experimental extrahepatic biliary obstruction. *Amer. J. Path.* **40**, 253—270 (1962).
- WATSON, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals II. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 727—729 (1958).

Dozent Dr. med. habil. L. COSSEL,
Prosektor am Pathologischen Institut der Universität, Leipzig C 1, Liebigstr. 26